Psicofarmacologia
Livro: Manual de psicofarmacologia clínica
Texto 01

1

Princípios gerais do tratamento psicofarmacológico

Desde a década de 1970, a psiquiatria vivencia uma rápida metamorfose em seus métodos de tratamento. A mudança de uma orientação sobretudo psicanalítica para uma posição radicalmente mais biológica alterou não apenas suas abordagens básicas em relação aos pacientes, mas também as características dos profissionais da área. Para os psiquiatras mais antigos, a transformação ocorrida nas décadas de 1980 e 1990 não foi fácil. Primeiro, manter-se atualizado em relação à constante expansão de informações sobre as teorias biológicas, aos novos testes laboratoriais, à informatização, aos novos medicamentos e aos novos empregos dos antigos agentes tornou-se, por si só, uma ocupação de tempo integral – a qual, com frequência, permitia que sobrasse pouco tempo ou energia para se integrar a informação atual à sua prática diária. Além disso, a rápida proliferação da informação biológica e psicofarmacológica tornou a tarefa de integrar as abordagens biológicas e psicoterapêuticas ainda mais difícil. Hoje, as etapas mais complicadas da transição terminaram para a maioria dos médicos, e, após duas ou mais décadas, surgiram grupos de psiquiatras experientes em psicofarmacologia.

Alguns acadêmicos e médicos defendem que a psicofarmacologia tornou-se a essência da psiquiatria; todavia, por muitos anos, outros insistiram que essa abordagem simplesmente mascarava as doenças subjacentes, agia contra a resolução do conflito, interferia na terapia e assim por diante. Nossa impressão é de que a maioria dos médicos de hoje desenvolve abordagens mais harmônicas

e práticas, combinando elementos da psicoterapia e da psicofarmacologia. De modo singular, o psiquiatra acadêmico, com seus métodos às vezes hiperatrofiados e polarizados, ficou defasado no que tange à prática clínica. Acreditamos de forma intuitiva que a psiquiatria como subespecialidade médica está incorporando aspectos das teorias psicossocial, psicobiológica e psicofarmacológica para formar, de fato, uma nova psiquiatria.

Contudo, talvez o treinamento dos residentes de psiquiatria não os esteja preparando de forma ideal, principalmente pela limitada carga horária e pela restrita habilidade na aplicação das normas do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM).

Uma razão importante para a incorporação desses aspectos é que, embora exerçam efeitos profundos e benéficos sobre a cognição, o humor e o comportamento, os medicamentos psicotrópicos geralmente não mudam o processo da doença subjacente, que, com frequência, é muito sensível aos estressores intrapsíquicos, interpessoais e psicossociais. Em regra, os resultados benéficos podem ser obtidos apenas pelas simultâneas redução dos sintomas e promoção da capacidade do indivíduo de adaptar-se às exigências da sua vida. Surpreendentemente, alguns clínicos gerais têm adotado os princípios psicossociais para complementar o tratamento de doenças como a hipertensão, a artrite reumatoide e o diabetes juvenil. Da mesma forma, os psiquiatras que adotam a psicofarmacologia como a totalidade e a finalidade última de sua ciência provavelmente irão se encontrar na mesma posição dos clínicos gerais que acham que a prescrição de tiazidas é uma solução simples para a doença hipertensiva. Os psicanalistas, no entanto, não devem esperar que sua abordagem cure ou reduza de forma significativa os sintomas vegetativos nos pacientes endogenamente depressivos. Em vez disso, precisam compreender os benefícios potenciais alternativos – sobretudo dos medicamentos psicotrópicos.

Para os médicos sem uma vasta experiência, a transição para uma prática mais farmacológica não ocorreu sem dificuldades. Um resultado clínico favorável após a prescrição de um medicamento psicotrópico reforça a confiança nas abordagens psicofarmacológicas. Do ponto de vista prático, uma vez que resultados favoráveis com frequência podem ser produzidos mais rapidamente com uma abordagem psicofarmacológica do que com a psicoterapia, a confiança no tratamento medicamentoso poderá ser conquistada com mais facilidade. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), com sua fácil utilização e seus amplos efeitos terapêuticos, ajudaram os médicos a tornar-se terapeutas farmacológicos efetivos.

Embora este livro seja primariamente um guia para a psicofarmacologia, ele não deve levar o leitor a concluir que saber escolher e prescrever os

medicamentos psicotrópicos elimina a necessidade básica de avaliar e conhecer por completo os pacientes psiquiátricos. Nosso objetivo fundamental é fornecer ao leitor/médico informações básicas e práticas em relação às muitas classes de medicamentos psiquiátricos. Este manual foi escrito como um guia clínico prático e de fácil manuseio a fim de auxiliar na escolha e prescrição das terapias medicamentosas adequadas a cada paciente, considerando nossa própria experiência clínica, bem como as informações contidas na leitura específica. Ele não é uma série de trabalhos documentados e meticulosamente revisados; portanto, as declarações no texto, às vezes, não apresentam referências individuais. Entretanto, cada capítulo é acompanhado de uma lista de artigos e livros relevantes, selecionados para aqueles leitores que desejam ir além do conteúdo aqui apresentado. Acreditamos que isso contribui para tornar esta nova edição mais compreensível. Além disso, em resposta a algumas sugestões dos leitores, incluímos várias melhorias e esperamos que o leitor considere esta edição – bem mais – proveitosa que as anteriores.

Conselhos gerais

Em geral, a nova geração de psiquiatras está mais bem capacitada em psicofarmacologia do que muitos colegas de gerações anteriores. Normalmente, recomendamos que os médicos concentrem-se primeiro em um ou dois fármacos por classe de medicamento e se familiarizem com seu emprego (dosagem, efeitos colaterais, etc.). Apesar de essa recomendação ainda ser pertinente, cresce a apreensão em relação à redução dos incentivos a programas educacionais, praticada pelas companhias farmacêuticas, e à inibição da oferta de mais conteúdo programático, por parte das instituições acadêmicas; com isso, os médicos não obtêm informações suficientes sobre os mais recentes agentes e são incapazes de prescrevê-los com propriedade. Trata-se de um verdadeiro desastre, já que, para alguns pacientes, um novo medicamento pode significar vidas salvas. Esperamos que, com o tempo, surja uma abordagem mais racional e harmônica para lidar com a indústria farmacêutica. O que os médicos podem fazer para manter-se informados? Objetivamente, eles podem pesquisar a literatura farmacológica e participar dos programas de Educação Médica Continuada-EMC (CME-Continuing Medical Education). Isso não significa disponibilização de informações adequadas sobre os novos agentes. Os boletins farmacológicos apresentam informações atuais e úteis. Eles podem ser suplementados com algum material-chave de pesquisa disponível, como livros-texto sobre psicofarmacologia e o *Physicians' Desk Reference* (PDR). (Alguns títulos de auxílio estão indicados no Apêndice, no final deste manual.) Para aqueles da "geração tecno-

lógica", baixar em seu computador ou celular um produto como o Epocrates, que inclui basicamente uma versão digital do PDR, é bastante útil.

Além disso, os médicos deverão estar familiarizados com alguns livros direcionados ao público leigo, os quais poderão ajudá-los com informações complementares a serem fornecidas aos pacientes (ver Apêndice).

Também é interessante identificar os consultores locais em psicofarmacologia, que podem fornecer segundas opiniões quando necessário – por exemplo, caso os pacientes não respondam ao tratamento ou apresentem efeitos colaterais graves.

Orientações práticas

Desde o início da década de 1990, diretrizes têm sido desenvolvidas por sociedades compostas de profissionais, bem como por líderes acadêmicos. Essas orientações podem ser úteis, já que, em geral, são baseadas na evidência e na literatura. Infelizmente, existem limitações impostas pela superconfiança nessas diretrizes. Primeiro, com o relato de evidências, novas indicações ou novos tratamentos, essas orientações podem tornar-se obsoletas com rapidez. Segundo, a evidência disponibilizada na literatura publicada pode ser de agentes que não são os mais eficazes no tratamento de pacientes específicos. Terceiro, a evidência com frequência sucumbe quando o médico se depara com uma falta de resposta à terapia inicial, o que o deixa desanimado com a experiência ou o julgamento clínico. Quarto, a evidência comumente está fundamentada nas opiniões consensuais dos especialistas. Essas opiniões são de auxílio, mas não são necessariamente precisas. As diretrizes podem ser bastante auxiliadoras para médicos sem especialidade, mas menos úteis para aqueles mais experientes que tratam de pacientes com condições refratárias. Por fim, ainda existe uma considerável necessidade de perícia na prática da medicina.

Questões legais, éticas e econômicas

Parece prudente discutir rapidamente algumas questões legais, éticas e econômicas em relação à psicofarmacologia. Como uma discussão abrangente de todas essas questões está além do escopo deste manual, o leitor deve recorrer a outras fontes para informações específicas (ver Apêndice). Também está disponível um excelente trabalho de revisão dessa área, de autoria de Hoop e colaboradores (2009).

O termo de consentimento tornou-se uma questão cada vez mais importante na medicina. Há muito tempo que a prática médica-padrão é reconhecida por informar aos pacientes os benefícios *versus* riscos dos vários procedimentos

cirúrgicos e médicos. Na década passada, grande atenção foi dada à questão do termo de consentimento; entretanto, quando se fala em termos de consentimento na psiquiatria, rapidamente surgem vários problemas-chave. Primeiro, os psiquiatras deparam-se com o desafio de avaliar a capacidade do paciente de compreender com perfeição tanto os benefícios quanto os riscos do medicamento prescrito ou de interpretar a informação fornecida de forma reflexiva e benéfica. Com certeza, essa questão é urgente no caso de pacientes psicóticos, e a tutela legal, às vezes, deve fornecer o termo de consentimento adequado. Felizmente, os psicóticos representam uma minoria na média da população de pacientes de um médico.

Pacientes paranoides, mas capazes, apresentam problemas práticos que são mais bem superados por meio do estabelecimento de um trabalho sólido de relacionamento. Esses indivíduos são encontrados com menor frequência do que aqueles muito ansiosos, obsessivos ou agitados, que estão propensos a uma abordagem medicamentosa fóbica. À primeira vista, nesses casos, o médico pode considerar o termo de consentimento como um obstáculo insuperável. Entretanto, na prática, tais pacientes ficarão ansiosos mesmo que o profissional não os informe sobre os efeitos colaterais. Na realidade, a revelação dos fatos ao indivíduo em geral alivia sua ansiedade. Isso também implica o respeito pela gravidade da sua doença e a necessidade de assumir certos riscos mutuamente.

Deverá o médico informar o paciente de todos os efeitos colaterais relacionados no PDR ou apenas enfatizar os mais comuns? Alguns tribunais asseveram que os clínicos podem ser responsabilizados se não informarem a seu cliente todos os efeitos colaterais. Na prática, a maioria não procede assim por várias razões, incluindo o tempo envolvido e a preocupação em assustar o indivíduo indevidamente. Tal preocupação é de especial relevância quando alguém pondera o fato de que a informação contida na embalagem relaciona quase todos os efeitos colaterais já relatados nos ensaios com o fármaco, mesmo que eles não tenham ocorrido devido ao medicamento em questão, além dos efeitos colaterais observados apenas ou sobretudo com agentes similares. Ficamos impressionados com o fato de os pacientes não apenas terem livre acesso a cópias do PDR e a guias de medicamentos para o consumidor, como também com o fato de eles consumirem normalmente os medicamentos. De certo modo, essas práticas começam a eliminar o aparente problema do médico, mas este precisa, de qualquer forma, dialogar abertamente com todos os pacientes em relação aos benefícios e efeitos colaterais do medicamento, mesmo (ou sobretudo) com os "autodidatas". Os pacientes que leem o PDR precisam ser informados da relativa probabilidade de ocorrência de um ou outro efeito colateral. Por exemplo, devem ser instruídos para entender que a boca seca, como resultado de um antidepressivo tricíclico (ADT), é esperada, mas que a agranulocitose ou

a anafilaxia são extremamente raras. Nossa experiência é de que os pacientes ficam seguros pela crença (esperança) do médico de que esses efeitos colaterais não ocorrerão. Hoje, as bulas costumam incluir tabelas comparando os efeitos colaterais nos pacientes tratados com um fármaco ativo àqueles observados nos indivíduos que receberam placebo. Isso coloca as questões em uma perspectiva muito melhor. Alguns médicos oferecem aos pacientes, rotineiramente, material escrito (em geral, folhas individuais para cada medicamento) que explica os riscos relativos do fármaco. Isso funciona bem, mas apenas se o profissional sentir-se confortável com essa abordagem e se esta for, de fato, uma rotina em sua prática.

Durante muitos anos, até a introdução dos antipsicóticos atípicos, um problema especialmente difícil em relação ao termo de consentimento foi o risco de desenvolvimento da discinesia tardia, um efeito colateral desastroso, em geral devido a um tratamento de longo prazo com medicamentos antipsicóticos mais típicos (ver Cap. 4). A discinesia tardia representa um risco menor na prática psiquiátrica de hoje. Cerca de 14% dos pacientes sob terapia de manutenção com medicamento neuroléptico-padrão foram afetados há três ou mais anos, e a condição pode ser mais comum em indivíduos com transtornos afetivos do que naqueles com esquizofrenia. Assim, os médicos precisam ser especialmente conservadores na administração de neurolépticos em pacientes que não demonstraram episódios psicóticos frequentes ou crônicos. Entretanto, como infelizmente os transtornos psicóticos crônicos existem, mesmo a prática prudente com antipsicóticos de primeira linha não elimina o risco de uma discinesia tardia. Antipsicóticos mais recentes oferecem maior garantia de redução do risco desse problema, embora ele não tenha sido eliminado por completo.

O que e quando o médico deverá contar ao paciente sobre a discinesia tardia? Foram desenvolvidas diversas abordagens sobre esse assunto. Uma delas é informar o indivíduo e/ou sua família sobre o risco da condição antes da prescrição de neurolépticos típicos. Essa abordagem pode produzir ansiedade e não ser prática, especialmente para os pacientes psicóticos agudos, porque a discinesia tardia, em geral, é um efeito colateral de longo prazo; além disso, nesses casos, há a necessidade urgente de ajudar o paciente. Outra estratégia é abordar o assunto do risco da discinesia tardia depois de aproximadamente 4 a 6 semanas de tratamento com um antipsicótico típico, antes de iniciar a terapia de longo prazo ou de manutenção. Essa nos parece a abordagem mais prudente. Em relação aos antipsicóticos atípicos, o risco é baixo.

Deve-se obter o termo de consentimento por escrito? Também, nesse caso, têm surgido abordagens diferentes. Algumas instituições e médicos adotam o termo de consentimento por escrito. Outros optam pelo procedimento tradicional – o termo de consentimento verbal – e registram por escrito o acor-

do na ficha do paciente. Há, ainda, aqueles que, de forma rotineira, fornecem ao paciente informações adicionais escritas (além daquela constante no PDR) em relação aos riscos de discinesia tardia ou outros efeitos colaterais, mas não pedem o termo de consentimento por escrito. Cada uma dessas abordagens apresenta vantagens e desvantagens. Atualmente, recomendamos que: 1) os médicos e as instituições adotem alguma publicação documentada formal do risco de discinesia tardia com neurolépticos típicos; 2) que combinem isso com a administração conservadora dos neurolépticos típicos (em termos de duração e dosagem); e 3) que eles e o paciente cooperem no monitoramento em relação ao surgimento dos movimentos discinéticos. Estender-se nesse assunto é pouco relevante hoje em dia, já que a terapia de longo prazo com antipsicóticos típicos é relativamente rara nos Estados Unidos.

Com a liberação do uso da clozapina, os psiquiatras tiveram de considerar com muita seriedade a adoção de um procedimento de termo de consentimento-padrão para esse medicamento potencialmente letal, mas singular no âmbito terapêutico. Os pacientes incapazes de fornecer o termo de consentimento deverão ter um representante que o faça. Os agentes do tipo clozapina, como olanzapina, sem os riscos aparentes de agranulocitose, têm eliminado o problema de modo significativo, mas ainda há pacientes com condições refratárias que necessitam de terapia com clozapina.

Embora os antipsicóticos atípicos sejam mais seguros em algumas situações do que eram os agentes de primeira geração, o peso, a resistência à insulina (síndrome metabólica) e o diabetes são as mais importantes preocupações relacionadas com alguns desses agentes, especialmente a olanzapina e a clozapina. A cetoacidose diabética é rara, mas configura um efeito colateral grave que requer grande atenção. Mais comum, entretanto, é o ganho de peso observado com vários dos mais recentes compostos, com a possível perda de sensibilidade à insulina. Os pacientes que consomem esses agentes deverão ser monitorados de forma atenta tanto para o ganho de peso quanto para a resistência à insulina, bem como deverão ser alertados sobre tais efeitos colaterais, no caso de agentes com suspeita de maior risco (p. ex., clozapina, olanzapina). Conforme apresentado no Capítulo 4, o agente ofensor deverá ser descontinuado.

Desde o início da década de 1990, os médicos enfrentam cada vez mais o dilema de prescrever medicamentos-padrão para indicações não aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) ou doses mais altas do que aquelas recomendadas no PDR. Em alguns casos, quando esta última prática é adotada, os medicamentos podem ser prescritos de forma errada, o que, obviamente, é perigoso. Em muitos outros casos, apesar da imensa quantidade de dados clínicos ou de pesquisa que demonstra os grandes benefícios potenciais de tal prática para muitos pacientes, as informações da bula da embalagem podem

não ter sido alteradas em virtude de fatores econômicos ou reguladores. Por exemplo, a imipramina é normalmente prescrita há muitos anos para pacientes ambulatoriais e hospitalizados na dosagem de 300 mg/dia. Até hoje, contudo, a bula da embalagem declara que os pacientes ambulatoriais não deverão receber mais do que 225 mg/dia. Em parte, isso reflete o fato de os regimes de dosagem aprovados terem sido determinados com base em dados gerados há vários anos, quando uma proporção muito maior de pacientes gravemente depressivos era hospitalizada para tratamento e antes de os níveis plasmáticos serem aplicados (ver Cap. 3). É improvável que a bula da embalagem seja atualizada. Estudos adicionais destinados a documentar ainda mais a eficácia e a segurança das dosagens mais elevadas são muito dispendiosos para os fabricantes dos medicamentos, que não podem esperar mais pela recuperação dos custos envolvidos em tais estudos, porque as patentes para o medicamento já expiraram há muito tempo. Há vários anos, um fabricante farmacêutico solicitou e ganhou a aprovação da FDA para elevar a dose máxima diária do seu composto de nortriptilina (Pamelor) de 100 para 150 mg/dia. Todavia, outro fabricante de um composto idêntico de nortriptilina, o Aventyl, não solicitou, e esse produto continua sendo recomendado para apenas uma dose máxima diária de 100 mg. Por essa razão, têm-se, no mercado norte-americano, duas nortriptilinas idênticas, mas com doses máximas diárias diferentes.

Exemplos do chamado uso não aprovado citados nas edições anteriores deste manual incluíram o emprego da imipramina e da fenelzina no tratamento da agorafobia ou do transtorno de pânico e o uso da carbamazepina na intervenção terapêutica do transtorno bipolar. Muitas outras utilizações como essas já surgiram, incluindo o uso do ácido valproico para a terapia de manutenção na doença bipolar; dos ISRSs no tratamento do transtorno dismórfico corporal e condições relacionadas; da bupropiona na abordagem do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; da lamotrigina no tratamento da depressão maior, etc. Uma quantidade crescente de dados suporta a eficácia desses medicamentos para tais indicações, mas as condições de mercado e as orientações reguladoras podem impedir que alguns medicamentos, ou até mesmo todos, sejam aprovados oficialmente para novas indicações.

Uma indicação geralmente não aprovada de ISRSs é para a depressão na adolescência. A FDA tem advertido que os dados de eficácia para essa classe e para a venlafaxina são limitados, bem como que tais agentes podem aumentar o comportamento suicida. Parece que a fluoxetina é uma exceção para crianças e adolescentes com idades entre 8-18 anos (March et al. 2004). Por isso, recomendamos o uso inicial da fluoxetina nos adolescentes depressivos. Se os pacientes não responderem, agentes alternativos podem ser considerados, mas o médico deverá fornecer documentação clara. Os riscos e benefícios desses

fármacos precisam ser discutidos com os pacientes jovens e seus pais sempre que possível. Desde que a FDA instituiu uma tarja preta de advertência sobre o potencial risco do uso de antidepressivos em adolescentes e crianças, as taxas de prescrição por parte dos pediatras caíram em aproximadamente 20% (Nemeroff et al. 2007). As taxas de suicídio entre os jovens podem estar aumentando. Um recente trabalho de Gibbons e colaboradores (2006) demonstra uma elevação significativa nas taxas de suicídio entre adolescentes mais jovens do sexo masculino (idade em torno dos 15 anos) nos Países Baixos após a instituição da advertência. Esses dados indicam que a discussão dos efeitos colaterais sem o debate dos potenciais benefícios pode ter resultados desastrosos.

O médico corre o risco legal ao prescrever medicamentos sem indicações aprovadas? Geralmente, a American Medical Association e a FDA defendem que o emprego de qualquer medicamento comercializado para indicações não aprovadas ou em dosagens mais elevadas em determinados pacientes é da competência do médico. O PDR não é um livro oficial da prática médica, mas um compêndio de informações sobre medicamentos com objetivo comercial. Ele estabelece limitações sobre o que as companhias farmacêuticas podem afirmar sobre seus produtos. O tratamento inadequado de um paciente implica prática em desacordo com as normas da comunidade. Todavia, muitos médicos não aceitarão o risco de serem processados – mesmo que o processo tenha pouco valor – por um indivíduo que apresenta uma reação adversa a um medicamento-padrão usado para uma indicação não aprovada ou em uma dosagem acima do máximo recomendado. Outra questão é a de que alguns planos de saúde não pagarão pelos medicamentos quando prescritos em desacordo com as dosagens aprovadas. Nos Estados Unidos, o médico pode fundamentar-se em uma razão clínica e em trabalhos científicos publicados sobre a prescrição de dosagens acima das usuais para pacientes não responsivos (ver, por exemplo, Ninan et al. 2006).

Quais são as soluções? Até que várias forças (tanto de pacientes quanto de médicos) reúnam-se a fim de realizar uma mudança no sistema para indicações abrangentes ou para redefinição da dosagem máxima, cada profissional deverá decidir assumir ou não o risco. Entretanto, mesmo que os médicos tentem uma abordagem conservadora, em algum momento irão encontrar pacientes que necessitarão de tratamentos alternativos. Uma ajuda possível é solicitar uma consultoria externa de farmacologistas mais experientes ou de outros médicos da comunidade. Outra é explicar o escopo do problema ao paciente, entregando-lhe relatos publicados disponíveis sobre os benefícios positivos, e documentar essa atitude em seu prontuário. Alguns clínicos pedem uma declaração por escrito de que o paciente foi informado. No final, não há soluções simples, e o médico, em algum momento, se defrontará com esse problema.

Outra questão envolve pacientes com quadros clínicos resistentes ao tratamento. Muitos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos estão disponíveis no Canadá ou em países da Europa. Antes de a clomipramina receber aprovação da FDA, em 1989, as farmácias canadenses enviavam regularmente por correio os medicamentos para os Estados Unidos, recebendo depois a prescrição e o cheque do paciente. Devido à urgência dos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), a FDA e o U.S. Customs Service estão encarando de forma favorável (ou pelo menos passiva) a importação de suprimentos trimestrais de medicamentos não disponíveis nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes específicos. Os fármacos instituídos adequadamente, como a mianserina, os inibidores da monoaminoxidase mais antigos (iproniazida, nialamida) e os agentes mais recentes, como a agomelatina e a tianeptina, estão disponíveis no Canadá e na Europa, e psiquiatras ou pacientes norte-americanos podem obtê-los por meio de farmácias, colegas, amigos ou parentes domiciliados nesses locais.

Muitos pacientes dos Estados Unidos receberam clomipramina canadense durante anos, sem que houvesse sequer notícia de qualquer processo judicial por tratamento inadequado. Entretanto, tal possibilidade existe. No referido país, as leis estaduais variam caso o uso seja ou tenha sido apropriado. Os psiquiatras norte-americanos que desejam tratar os pacientes com medicamentos importados não aprovados nos Estados Unidos deverão considerar os próprios riscos, bem como os dos seus pacientes. Recomendamos a obtenção da assinatura do paciente no termo de consentimento no caso do uso de medicamento estrangeiro. Informações sobre esse assunto poderão ser obtidas, em inglês, no *site* da FDA (www.fda.gov).

King (1998) aborda esses tópicos e sugere alguns procedimentos para a obtenção da aprovação da FDA para a utilização de novos fármacos em pesquisas, principalmente de agentes sob estudo.

Um aspecto importante da prática psicofarmacológica é documentar as várias etapas do tratamento: diagnóstico, regime de dosagem, outros medicamentos, termo de consentimento, etc. As "dicas" estão enunciadas em um trabalho de Lamb (2001).

Há poucos anos, surgiu uma questão relacionada na internet. Alguns pacientes compram medicamentos *on-line*, vários de origem estrangeira, e suspeitamos que muitos fármacos são produzidos ilegalmente sem controle de qualidade. Uma paciente perdeu totalmente sua resposta positiva ao aumento do aripiprazol depois de ter comprado o medicamento pela *web*. O fármaco preparado na Índia não produziu qualquer efeito. Somente quando ela retornou ao uso do composto norte-americano de referência é que voltou a beneficiar-se do tratamento.

O *Managed care* tem causado um grande impacto na prática psiquiátrica. Estruturado com base no sucesso inicial da psicofarmacologia, de certo modo ele reformula a prática psiquiátrica – primariamente ao longo das linhas farmacológicas. Pelo fornecimento de benefícios limitados, ele força os psiquiatras a enfatizar o tratamento medicamentoso. Essa abordagem de pouca visão resulta em muitos pacientes recebendo cuidados limitados. Além disso, as sessões restritas e a evitação da hospitalização levam, às vezes, a expectativas irreais por parte de pacientes e seus familiares, bem como a uma excessiva pressão sobre os cuidadores. Embora as abordagens psicofarmacológicas impliquem a facilidade do cuidado, em defesa da grande carga física dos pacientes, os cuidadores devem ter em mente que, quanto mais graduais, melhores serão as respostas ao tratamento, e que quaisquer sucessos em curto prazo devem ser seguidos das fases de continuação e manutenção.

A restrição do custo leva muitos planos de saúde a preferir compostos genéricos aos medicamentos de referência. Com frequência questiona-se a conveniência de prescrever compostos genéricos. Há anos a FDA exige apenas que o fabricante demonstre que certa dose de um composto produzirá níveis sanguíneos entre 20 e 30% daqueles produzidos pelo medicamento de referência. É óbvio que, para alguns medicamentos (p. ex., os ADTs), esse padrão poderá ser problemático. Níveis sanguíneos mais baixos de um ADT podem indicar que o paciente não está obtendo os mesmos níveis terapêuticos observados quando tratado com as doses tradicionais. Além disso, a troca para uma dose equivalente de um composto genérico nos indivíduos que responderam a determinada dosagem de um antidepressivo-padrão pode resultar na perda do efeito terapêutico. Diferenças entre as formas genéricas e as de referência podem ocasionar ambas as situações. O uso de uma forma genérica poderá produzir níveis sanguíneos elevados e potencialmente tóxicos. Em agosto de 2001, a fluoxetina foi disponibilizada em uma fórmula genérica. Esse fármaco produz concentrações relativamente altas no sangue e no cérebro, e as formas genéricas não apresentaram esse problema. De maneira similar, não foram relatadas complicações com a paroxetina genérica. Há alguns anos, essa questão veio outra vez à tona com a preocupação de que alguns medicamentos cardíacos genéricos pudessem não oferecer eficácia igual àquela observada nos produtos de referência. Na última edição deste manual, admitimos que, no futuro, a eficácia para as fórmulas genéricas precisaria ser demonstrada — e, de fato, houve recentes problemas com a fórmula genérica da bupropiona.

Há quase 20 anos, a FDA ordenou que alguns compostos genéricos de benzodiazepínicos fossem retirados do mercado, porque estavam abaixo dos padrões mínimos. O controle de qualidade do fabricante dos compostos genéricos pode não satisfazer os padrões aceitáveis. Entretanto, também pode

haver significativa variação entre diferentes lotes do mesmo medicamento de referência, e grandes companhias farmacêuticas têm, ainda, outros problemas com a fabricação desses compostos. Nos últimos anos, os compostos genéricos têm se mostrado extremamente equivalentes às suas contrapartes de referência.

Nas edições anteriores, recomendamos que os médicos iniciassem seus pacientes com compostos de referência (especialmente no caso dos ADTs), ajustando a dosagem até que o benefício terapêutico fosse obtido, e os efeitos colaterais, limitados. A partir desse ponto, os compostos genéricos poderiam ser usados para a terapia de manutenção. Os níveis sanguíneos para o medicamento específico, se disponível, poderiam ser obtidos enquanto o tratamento ainda estivesse sendo feito com o composto de referência – antes da troca para o genérico – e reavaliados enquanto o paciente estivesse recebendo a dose equivalente do genérico, caso o indivíduo perdesse o benefício terapêutico ou experimentasse efeitos colaterais. Agora, já não estamos tão confiantes quanto a isso, em parte porque, atualmente, há um grande uso de medicamentos genéricos, e os ADTs são usados com menos frequência. Além disso, não temos dados bons o suficiente sobre os níveis sanguíneos dos compostos de segunda geração, e tais níveis não estão disponíveis com facilidade. Como mencionado anteriormente, em algum momento, essas questões poderão surgir.

Outra consequência da restrição do custo é a insistência dos planos de saúde para que os pacientes obtenham suprimentos para três meses, em geral durante a terapia de manutenção. Obviamente, para os pacientes com história de abuso de medicamentos (inclusive daqueles com estreita margem de segurança) ou de comportamento suicida, essa exigência pode ser problemática. Recomendamos o bom senso clínico para decidir quantos comprimidos ou cápsulas devem ser prescritos. É um hábito as farmácias locais trabalharem com os médicos e com os pacientes para alcançar um compromisso sólido dos pontos de vista econômico e clínico (p. ex., concordando em guardar suprimentos no nome do paciente e liberando-os em quantidades para 1 a 2 semanas). Entretanto, essa prática é complicada no caso de medicamentos enviados pelo correio, que são disponibilizados por programas de seguro-saúde. Novamente, os medicamentos mais recentes tendem a ter amplas margens de segurança, o que faz que o problema venha sendo evitado.

Nos Estados Unidos, há uma controvérsia recente sobre a retidão dos governos estaduais e municipais ao não agirem a respeito da importação em grande escala, tanto do Canadá como de outros países, de fármacos que receberam aprovação da FDA. A instituição opôs-se a essa tentativa de reduzir os custos, em parte por causa da origem, segurança e eficácia dos medicamentos

importados do Canadá, pois estes não podem ser fiscalizados (para mais informações, ver o *site* da FDA: www.fda.gov/importeddrugs). Até o momento em que escrevemos sobre esse assunto, a questão ainda não estava resolvida. Entretanto, a disponibilidade de medicamentos aprovados nos Estados Unidos para uso psiquiátrico ou não (mas que custam muito menos que nas prateleiras norte-americanas) é um facilitador para o médico comprar direto de farmácias canadenses específicas. Essa abordagem parece ser mais viável do que a compra às cegas pela internet pelos próprios pacientes, apesar de haver questões regulatórias nos Estados Unidos ainda não resolvidas.

Neste livro, fornecemos, ainda, informações práticas em relação a inúmeros medicamentos psicotrópicos diferentes. Os dados relativos às dosagens dizem respeito a pacientes adultos (idades entre 18 e 60 anos), exceto no caso de haver alguma observação. Incluímos dados oriundos da nossa leitura da literatura psiquiátrica, bem como da nossa prática clínica. Tentamos indicar, sempre que possível, a utilização que não foi aprovada oficialmente pela FDA para objetivos comerciais, mas também buscamos dotar os leitores com dados suficientes para ajudá-los na decisão de prescrever medicamentos específicos ou de como fazê-lo. Ao fazer isso, não estamos endossando o uso desses medicamentos, mas tentando realisticamente colocar o fármaco em sua perspectiva apropriada. Acreditamos que a verdadeira prática psiquiátrica mundial determina que informemos o médico com base tanto na literatura científica quanto no uso clínico comum, apesar de as indicações do medicamento ainda não terem sido mudadas ou – por causa de razões econômicas – nunca virem a ser alteradas. As informações sobre agentes específicos deverão ser verificadas no PDR e nas bulas das embalagens a fim de assegurar sua precisão antes da prescrição para pacientes específicos.

Referências

Applebaum PS: Legal and ethical aspects of psychopharmacologic practice, in Clinical Psychopharmacology, 2nd Edition. Edited by Bernstein JC. Boston, MA, Wright PSG, 1984

Erickson SH, Bergman JJ, Schneeweiss R, Cherkin DC: The use of drugs for unlabeled indications. JAMA 243(15):1543–1546, 1980 7359738

FDA does not approve uses of drugs (editorial). JAMA 252:1054–1055, 1984 Gibbons RD: Efficacy and safety of antidepressants for depression and suicide risk in youth and adults: results of new analyses. Neuropsychopharmacology 31(suppl 1):S50, 2006

8178 - 5026

Gutheil TG: Liability issues and malpractice prevention, in Handbook of Clinical Psychopharmacology. Edited by Tupin JP, Shader RI, Harnett DS. Northvale, NJ, Jason Aronson, 1988, pp 439–453

Gutheil TG: Reflections on ethical issues in psychopharmacology: an American perspective. Int J Law Psychiatry 35(5–6):387–391, 2012 23063110

Hoop JG, Layde JB, Roberts LW: Ethical considerations in psychopharmacological treatment and research, in The American Psychiatric Publishing Textbook of Psycho-pharmacology, 4th Edition. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2009, pp 1477–1495

King SM: Legal and risk management concerns relating to the use of non-FDA approved drugs in the practice of psychiatry. Rx for Risk 6(2):1–7, 1998

Lamb K: Risk management and medication prescribing/administering. Rx for Risk 9(1):1–3, 2001

March J, Silva S, Petrycki S, et al; Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA 292(7):807–820, 2004 15315995

Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB, et al: Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. Arch Gen Psychiatry 64(4):466–472, 2007 17404123

Ninan PT, Koran LM, Kiev A, et al: High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. J Clin Psychiatry 67(1):15–22, 2006 16426083

Nonapproved uses of FDA-approved drugs. JAMA 211:1705, 1970

Slovenko R: Update on legal issues associated with tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry 61(Suppl 4):45–57, 2000 10739331

Use of approved drugs for unlabeled indications. FDA Drug Bulletin, April 1982 [entire issue]Use of drugs for unapproved indications: your legal responsibility. FDA Drug Bulletin, October 1972 [entire issue]